



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2004년 제 0090832 호
Application Number 10-2004-0090832

출 원 년 월 일 : 2004년 11월 09일
Date of Application NOV 09, 2004

출 원 인 : 김갑식 외 1명
Applicant(s) KAB SIG ,KIM, et al.

2004년 12월 29일

특 허 청
COMMISSIONER



【서자사항】

【류명】 특허출원서
【리구분】 특허
【신체】 특허청장
【출원자】 2004.11.09
【명의 명칭】 고체상·지질을 용매로 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법
【명의 영문명칭】 METHOD FOR PREPARING NANO-SCALE OR AMORPHOUS PARTICLE USING SOLID FAT AS A SOLVENT
【출원인】
【성명】 김갑식
【출원인코드】 4-2003-045106-8
【출원인】
【명칭】 (주)바이오시네틱스
【대리인코드】 1-2004-039554-9
【대리인】
【명칭】 특허법인 원전
【대리인코드】 9-2000-100001-9
【지정분야】 임석재, 김동엽, 김예숙
【명자】
【성명】 김갑식
【출원인코드】 4-2003-045106-8
【선권주장】
【출원국명】 KR
【출원종류】 특허
【출원번호】 10-2003-0088303
【출원일자】 2003.12.05
【증명서류】 첨부
【사정구】 청구
【자】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인
특허법인 원전 (인)

수수료]
【기본출원료】 0 면 38,000 원
【기산출원료】 37 면 0 원
【우선권주장료】 1 건 20,000 원
【심사청구료】 18 항 685,000 원
【합계】 743,000 원
【김면사유】 소기업 (70%감면)
【김면후 수수료】 236,900 원
【부서류】 1. 위임장_2종 2. 소기업임을 증명하는 서류_1종

【요약서】

【약】

본 발명은 고체상 지질을 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 실온에서 고체상인 지질을 용매로 이용하여, 의약, 화장품, 기능성 식품 등에 유용하게 사용되는 활성물질들을 나노수준의 또는 비정질 입자로 제조하는 방법에 관한 것이다.

【인어】

【상 지질, 활성물질, 나노수준, 비결정질, 입자, 초임계유체

【명세서】

【발명의 명칭】

고체상 지질을 용매로 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법 [METHOD

PREPARING NANO-SCALE OR AMORPHOUS PARTICLE USING SOLID FAT AS A SOLVENT]

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

본 발명은 고체상 지질을 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 실온에서 고체상인 지질을 용매로 이용하여, 의약, 화장품, 기능성 식품 등에 유용하게 사용되는 활성물질들을 나노수준의 또는 비정질 입자로 제조하는 방법에 관한 것이다.

매우 작고 일정한 크기를 유지하는 입자를 빠르고 효과적으로 제조하는 기술은 레 산업 분야에서 요구되고 있다. 일정한 크기를 유지하는 작은 입자들은 많은 장점을 지니고 있으며, 그 중에서도 특히, 흐름성이 좋고 입자간 상호작용에 있어서 차가 거의 없다는 점은 산업적으로 매우 유용한 장점이 된다. 예를 들면, 의약산업 있어서 치료제 입자의 크기는 분해속도, 생물학적 능력, 제형 (formulation) 등에 있어서 매우 중요한 요소가 되는 바, 치료제 입자간 상호작용에 있어서 편차가 적어 수록 치료제의 전체적인 안정성은 좋아지게 된다.

의약품에 있어서, 치료제 입자의 크기를 나노입자로 하면 다음과 같은 장점들이 있다. 먼저, 경구투여시 장내에서의 흡수율이 작은 약물에 있어서, 입자의 크기가

경우보다 더 많이 흡수될 수 있어, 결과적으로 치료제의 생물학적 효율을 증가시킬 수 있다. 또한, 경구투여만이 가능했던 약물을 흡입형으로 환자에게 투여할 수 있는 것과 같이, 치료제 제형의 형태를 다양하게 할 수 있다. 또한, 치료제의 방출 속도는 서방형 치료제의 제형에 있어서 매우 중요한 요소인 바, 치료제 입자의 크기를 나노입자로 하면, 그 크기가 상대적으로 균일해짐에 따라 치료제의 방출속도가 증가할 가능성이 있다.

상기한 바와 같이, 균일한 나노입자는 여러가지 장점들을 가지기 때문에, 활성질을 나노입자로 제조하기 위한 다양한 시도들이 지금까지 이어져 왔다. 전통적으로는, 비교적 큰 입자를 상대적으로 작게 하기 위한 압착 (crushing), 빙기 (freezing), 계분 (milling) 등의 기계적인 방법들이 이용되어 왔다. 근래 제약산업에서는, 에어-젯 분쇄기 (air-jet mill)를 이용하여 대량의 치료약을 의약학적 이용에 적합한 크기의 범위로 분쇄하는 방법이 일반적으로 사용되고 있다. 그러나 이러한 기계 방법에 의한 경우, 오염의 우려가 있으며, 입자의 크기를 작게 하는 데에는 수마이크로미터 정도로 한계가 있었다.

미합중국특허 제5,145,684호에는 계면활성제의 존재 하에서 습식계분 (wet milling)을 이용하여 난용성 약물을 분쇄하여 수백 나노미터 크기의 입자를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 이 기술을 사용하기 위해서는, 약물을 전통적인 분쇄방법을 통하여 100 마이크로미터 이하의 크기를 갖는 입자로 제조한 후 사용하여야 한다. 경우에 있어서, 입자의 크기를 목표로 하는 범위로 제조하기 위해서 소요되는 시간은 약 10분이다.

는 시간은 사용되는 기계적 장치에 따라 달라지는데, 볼 밀(ball mill)을 사용하면
또는 그 이상의 시간이 소요되나, 고전단 매질 밀(high shear media mill)을 사
면 1일 이내에 제조할 수 있다. 그러나, 고전단 매질 밀(high shear media mill)
사용할 경우, 분쇄 매질(grinding media) 및 분쇄용기(grinding vessel)의 부식이
당히 높아 오염이 우려된다. 또한, 이 방법에서 얻어진 나노입자는 액상이므로, 분
로 제조하기 위해서는 스프레이 드라이(spray dry) 또는 등결건조의 공정을 거쳐야
한다. 그러나, 이를 공정을 거치는 동안 입자들간의 상호 응집이 발생하기 때문에,
어진 분말을 다시 액체 내에 분산하였을 때 실질적인 나노미터 크기의 입자로 분산
기가 어렵다. 이러한 문제를 해결하기 위해서, 미합중국특허 제5,302,401호에서는
결건조시의 응집방지제에 대하여 기술하고 있다. 또한 미합중국특허 제 6,592,903
B2에서는 안정제, 계면활성제 그리고 스프레이 드라이 시의 응집방지제에 대하여
기술하고 있다. 그리고 미합중국특허 2003/0185869호 A1에서는 계면안정제로서 리소
임(lysozyme)을 사용하여 여러 난용성 약물에 대하여 습식제분(wet milling)법을
용한 예를 기술하고 있다. 그러나 이 경우, 계면안정제가 단백질이므로, 건조에 많
제약이 있으며, 따라서 액상형태의 제조에 대하여만 기술하고 있다.

또 다른 전통적인 방법으로는, 활성물질이 녹아 있는 용액의 환경을 변화시켜
질을 침전 또는 결경화시키므로써 활성물질의 미세입자를 만드는 재결정 방법이 있
. 이 재결정 방법에는 크게 두가지 방식이 있는데, 그 하나는 치료제를 적당한 용
에 녹인 다음, 온도를 낮추어 치료제의 용해도를 변화시켜 입자를 석출시

는 방식이고, 다른 하나는 치료제가 녹아 있는 용매에 반용매(antisolvent)를 첨가하여 용매의 용해력을 낮추므로써 입자들 석출시키는 방식이다. 그러나 이러한 재결 방법은, 대부분 인체에 유해한 유기용매의 사용을 필요로 하게 되고, 또한, 석출 입자들 여과한 후 젖은 상태에서 건조하는 동안 입자들끼리 서로 뭉쳐지는 현상이 주로 발생하여, 최종적으로 얻어진 입자의 크기가 일정하지 않을 수도 있다.

미합중국특허 제 2003/0104068 A1호에서는 고분자를 유기용매에 녹이고 여기에 백질 약물을 녹이거나 분산시킨 후, 초 저온으로 급속냉각하여 고형화 시키고, 이 동결건조하여 미세 분말을 제조하는 방법을 기술하고 있다. 그러나 이 경우 단백 약물이 유기용매와의 접촉에 의해서 변성의 우려가 있으며, 또한 급속 냉각 및 동결조의 공정을 거치므로써 공정의 경제성에도 많은 문제점이 있다.

또한, 유화를 이용하여 입자의 크기를 작게 하는 방법들이 있다. 이 방법은 화 품 분야에서 많이 사용되는 방법으로서, 난용성 물질을 열을 가하여 녹이거나 또는 유기용매를 이용하여 녹인 다음, 이를 계면활성제가 녹아있는 수용액에 첨가하면서 속교반을 하거나, 초음파를 이용하여 분산함으로써 미세입자를 제조하는 방법이다. 그러나, 이 경우에, 미세 입자를 분말로 제조하기 위해서는 물을 제거하여야 하는데, 과정에서 다양한 제약이 따르게 된다. 또한, 유기용매를 사용하여 난용성 물질을 일 경우, 인체에 유해한 유기용매의 잔존에 대한 우려가 항상 존재한다.

미합중국특허 제2004/0067251 A1호는 활성물질을 유기용매에 녹이고, 이를

면활성제가 녹아 있는 수용액에 분사하므로써 미세입자를 제조하는 방법을 개시하였다. 이 방법에서는 유기용매를 사용할 뿐만 아니라, 제조된 입자는 수용액상에 재하기 때문에, 분말로 제조하기 위해서는 용매로 사용된 수분을 건조하여야 하는 수분을 건조하는 동안에 입자들간의 응집이 발생하여 재분산시에 입자들이 나노준 크기의 입자로 재분산되기 어렵다.

근래에 와서는, 초임계유체를 이용하여 비결정형질 또는 나노입자를 제조하고자 하는 시도들이 많이 있어 왔다. 초임계유체는 암계온도와 암계압력보다 높은 온도와 압력하에 존재하는 유체이며, 일반적으로는 이산화탄소가 많이 사용된다. 초임계유체 이용하여 나노입자를 제조하고자 하는 방법 중의 하나로서 초임계 용액 급속팽창(rapid expansion of supercritical solution, 이하 RESS)이 알려져 있다(Tom et al. (1991) *Biotechnol. Prog.* 7(5):403-411.; 미합중국특허 제6,316,030 B1호; 미합국특허 제6,352,737 B1호, 미합중국특허 제6,368,620 B2호). 이 방법에 따르면, 대용질을 초임계유체에 먼저 녹인 후, 그 초임계유체 용액을 비교적 낮은 압력환경로 노출을 통하여 급격하게 분사하게 된다. 그러면 초임계유체의 밀도가 급격하게 아지게 되고, 그 결과 용질에 대한 초임계유체의 용해력이 급속하게 떨어져서, 용액이 매우 작은 입자 또는 결정으로 생성되게 된다.

초임계유체를 이용하는 다른 방법으로는 기체-반용매 재결정법(gas-antisolvent crystallization, 이하 GAS)이 있다(Debenedetti et al. (1993) *J. Control. Release* 24:27-44; WO 00/37169). 이 방법에 따르면, 전통적인 유기용매에 치료약을 인용액을 만들고, 이 용액을 반용매 역할을 하는 초임계유체 속으로 노출을 통하여 분사하게 된다. 그러면 용액과 초임계유체가 서로 접촉하게 되어 급속한 부피확장

발생하고, 그 결과 용매의 밀도 및 용해력이 떨어져서 초 과포화상태가 발생하게
어, 용질이 핵 또는 입자를 형성하게 된다.

또한 초임계유체를 이용하여 활성물질이 녹아 있는 용액을 미세입자로 분무
ebulization)하고, 건조 가스를 이용하여 이를 건조하므로써 미세분말을 얻는 방법
미합중국특허 제 6,630,121호에서 기술하고 있다. 이 방법은 활성물질의 초임계유
에 대한 용해도와는 무관하게 사용할 수 있는 기술이다. 한편 WO 02/38127 A2호에
는 SEDS(Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids)방법을 이용하여
성물질을 미세물질로 만들면서, 생성된 미세물질을 고분자와 같은 첨가물로 코팅하
방법에 대하여 기술하고 있다. 또 미합중국특허 제 6,596,206 B2호에서는 유기용
에 활성물질을 녹이고, 이 용액에 초음파를 가하여 용액이 미세입자의 형태로 초임
유체에 분무되게 하므로써 활성물질이 미세입자로 제조되게 하는 기술에 대하여 기
하고 있다.

이러한 종래기술들은 매우 작은 입자를 비교적 일정한 크기로 생산할 수 있는
법들을 제시하고 있지만, 여기에도 여러 가지 문제점들이 있다.

첫번째 문제점은 용액을 전달하는 판과 노즐에 존재한다. 일반적으로 초임계유
를 이용한 미세입자 제조방법에서는 노즐 직경의 크기에 따라 생성되는 입자의 크
가 결정되기 때문에, 노즐의 직경이 매우 작고 또한 정밀하여야 한다. 그러나 노즐
사용횟수가 증가함에 따라 그 직경이 변하게 되므로써, 생성되는 입자의 크

가 시간 경과에 따라 군일하지 않게 된다. 또한, 미세입자의 제조를 위해 직경이 히 미세한 노즐을 사용해야 하므로, 노즐의 막힘 현상이 자주 발생하며, 노즐이 막 이른 뜙는 동안에, 관내에 머물러 있는 입자가 서로 풍치는 현상이 빈번하게 발생 다.

두번째 문제점은 적용가능한 용질 및 사용가능한 용매의 종류가 극히 제한되어다는 점이다. RESS 방법은 적용가능한 용질들이 초임계유체에 잘 녹아야만 활용할 있는 방법이다. 물론 용질에 따라 공용매를 사용하여 용해도를 증가시킬 수 있겠 만, 공용매의 양이 많아지면 입자생성 이후에 잔존하는 용매로 인하여 결정성장이 생할 수 있으며, 이로 인하여 군일한 크기의 입자를 제조하는 것이 어렵게 된다. 한, GAS 방법에 있어서는 용매를 신중하게 선택해야만 한다. 용질을 녹인 용매가 임계유체와 접촉할 때, 신속하게 초임계유체 속으로 확산되어야만 미세입자를 생성 수 있으며, 또한 여과 중에 입자에 잔존하는 용매가 최소화되어야만 입자의 성장 막을 수가 있다. 또한, GAS 방법에서는 생성된 미세입자를 용매로부터 여과하기 한 특수여과장치가 필요하다.

세번째 문제점은, 종래의 방법들에 의해 초임계유체를 이용하여 나노크기의 입자를 제조할 경우, 상업적인 규모로 이를 제조하기에는 많은 제약이 따른다는 것이다. RESS 방법을 상업적으로 이용하기 위해서는 용질들이 초임계유체에 매우 잘 아야 하는데, 이러한 물질은 극히 소수에 불과하다. 또한 단일 물질을 나노크기의 세물질로 만들면 입자들끼리의 둥침현상이 발생하기 때문에, 유화제, 셀룰로스 또 지질과 같은 응집방지 물질을 함께 녹여서 그 혼합물을 나노크기의 미세입

로 제조하여야 하나, 이를 응집방지 물질의 대부분은 주된 초임계유체인 이산화탄
에는 잘 녹지 않는다. 또한, GAS 방법을 이용하여 나노크기의 미세입자를 제조할
우에는, 용질들이 녹아있는 용액을 초임계유체가 존재하는 반응기 내로 밀어 넣어
하는데, 이때 그 주입속도가 매우 느려서 균일한 크기의 입자를 제조하기가 어렵
. 주입속도를 높일 경우 입자의 크기가 고르지 않고 여과에 문제가 발생할 여지가
다. 또한 용매에 대한 용질의 용해도와 입자의 뭉침을 방지하기 위해 함께 첨가한
집방지제의 용해도가 다르기 때문에, 본래 제조하고자 했던 조성비와 다른 조성비
입자가 생성될 수도 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

본 발명은 상기와 같은 종래기술들의 문제점을 해결하고자 하는 것으로서, 본
명의 목적은, 초임계유체를 이용하여 나노크기의 입자를 제조함에 있어서, 활성물
과 고체상 지질을 포함하는 혼합물을 제조한 후, 초임계유체를 이용하여 이로부터
세상 지질을 제거하므로써, 나노입자 수준의 또는 비결정질의 미세입자로 제조할
있는, 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

본 발명에 따르면, (1) 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물
제조하는 단계 및 (2) 상기 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합
에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 초임계유체
스와 함께 상기 고체상 지질을 배출하므로써, 상기 혼합물로부터 상기

체상 지질을 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 E는 비결정질 입자의 제조방법이 제공된다.

본 발명의 바람직한 일 구체에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 이를 균일하게 용융 혼합하는 단이다.

본 발명의 다른 바람직한 구체에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 이를 균일하게 용융 혼합하고: 들 급속히 냉각하여 고형화하고: 고형화된 혼합물을 분말화하고: 얻어진 분말에 계활성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고: 이를 상온에서 건조하는 단계이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체에 있어서, 상기 (1)단계는, 계면활성제 및 체상 지질을 반응기에 투입하고, 이를 균일하게 용융 혼합하고: 이를 급속히 냉각하여 고형화하고: 고형화된 혼합물을 분말화하고: 얻어진 분말에, 활성물질과 함께 계면활성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고: 이를 상온에서 건조하는 단계이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체지질 및 선택적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 초임계유체 가스를 더 투입하여 아임계상태 또는 초임계상태로 만들고, 그 다음에 가열하여 혼합물을 용융하며 합하는 단계이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체지질 및 선택적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스들에 초임계압력 이상의 압력으로 가압하여 용융한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기으로 분사하는 단계이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체지질 및 선택적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스들에 초임계압력 이상의 압력으로 가압하여 용융한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기으로 분사하여 분말화하고; 이 분말화된 혼합물에 계면활성제 및/또는 계면활성제외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고; 이를 상온에서 조하는 단계이다.

본 명세서에 있어서, 용어 "초임계유체 가스"란, 이산화탄소 기체 또는 질소 기와 같이, 반응성이 없는 불활성 기체이면서, 특정온도와 특정압력, 즉, 초임계온도 초임계압력 하에서는 초임계유체 (supercritical fluid)가 될 수 있는 기체를 말한다.

또한, 본 명세서에 있어서, 용어 "초임계압력"이란, 그 압력 이상의 압력 하에는 초임계유체 가스가 초임계유체로 될 수 있는 특정압력을 말한다.

본 발명의 나노수준의 또는 비결정질 입자(이하, "나노입자"라고 한다)의 제조법에 있어서, 상기 활성물질로는 예를 들면, 의약품, 기능성 식품, 화장품 등에 있어서 생리활성을 나타내는 유기화합물, 유기금속 화합물, 천연 추출물, 단백질 및 다류 등이 사용될 수 있으며, 고체상 또는 액체상 등의 상온에서의 성상 및 중성 또 이온성 등의 전기적 형태에 대한 특별한 제한은 없다.

본 명세서에 있어서, 용어 "나노입자"란, 그 90% 이상이 5 μ m 이하, 바람직하게 2 μ m 이하, 보다 바람직하게는 1 μ m 이하, 더욱 더 바람직하게는 0.5 μ m 이하의 크기 가지는 입자를 의미한다.

본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 고체상 지질로는 실온, 즉, 30°C 하의 온도에서는 고체상을 유지하고, 녹는점이 40-150°C로 비교적 낮아 가열에 의해서 쉽게 녹아 상기 활성물질에 대한 용매로서 작용할 수 있으며, 초임계유체에 대용해도가 큰 지질이 사용된다. 이러한 고체상 지질의 예로는, 탄소수 10-22의 포지방산, 그 에스테르 화합물 및 알코올 화합물, 탄소수 10-22의 포화지방산기들은 모노- 또는 디-글리세라이드 화합물, 탄소수 16 이상의 탄화수소 등이 있으며, 소수 10-22의 트리글리세라이드 화합물도, 지방산을 환원시켜 고형화하므로써 본 명에 사용될 수 있다.

본 발명의 나노입자 제조방법에서는, 상기 활성물질을 단일 성분으로 하여 나노기의 입자로 제조할 수도 있으며, 경우에 따라서는 제조된 나노크기의 입자들이 응되는 것을 방지하기 위하여 응집방지제를 더 사용할 수도 있다. 이러한 응집방지제 크게 계면활성제와 계면활성제 이외의 응집방지제로 나눌 수 있다. 계면활성제로 예를 들면, 다양한 합성 및 천연 계면활성제, 지질, 고분자 등을 사용할 수 있으. 계면활성제 이외의 응집방지제로는, 단당류, 다당류, 식이섬유, 검류 그리고 단질 등을 사용할 수 있다. 레시틴, 라이소 레시틴, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에아민 등과 같은 인지질은 일반적으로 지질로 분류할 수도 있으나, 본 발명에서는 면활성제로 분류한다. 일반적으로 계면활성제는 물에 대한 친화도에 따라 크게 친수성과 친유성으로 나뉘며, HLB(hydrophilic-lipophilic balance)값으로 구분한다.

한 작용기의 형태에 따라 양이온성, 음이온성, 중성 및 양성으로 나뉠 수 있다. 본 명에 사용될 수 있는 계면활성제는, 상기 활성물질의 응집을 방지하고, 상기 고체 지질에 잘 용해되며, 조입계유체에 의해 용이하게 제거되지 않는다면, 그 종류에 있어서 특별한 제한은 없다.

또한, 본 발명의 나노입자 제조방법에서는, 상기 고체상 지질만으로는 활성물질 계면활성제를 충분히 녹일 수 없을 경우, 공용매로서 알코올을 더 사용할 수도 있다. 상기 알코올로는 탄소수 2~6의 저급 알코올이 바람직하며, 에탄올이 가장 바람직하다.

이하에서는 본 발명의 나노입자 제조방법을 각 단계별로 보다 상세히 설명한다. 본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 (1)단계에서는, 활성물질 및 고체 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조한다. 이를 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 바람직한 일 구체예에 있어서, 활성물질 및 활성물질 1중량부 당 고상 지질 0.1~1000중량부를 함께 반응기에 투입한다. 이 때, 필요에 따라 선택적으 활성물질 1중량부에 대하여, 계면활성제 0.001~10중량부 또는 저급 알코올 001~10중량부 또는 계면활성제 0.001~10중량부와 저급 알코올 0.001~10중량부의 혼물을 반응기에 투입할 수 있다.

상기에서, 선택적으로 투입되는 계면활성제는, 상기 고체상 지질에 대한 용

도가 비교적 커서, 활성물질과 함께 고체상 지질에, 또는 후술하는 저급 알코올을 함하는 고체상 지질에 녹았을 경우, 균일한 용액을 형성할 수 있어야 한다. 또한, 기계면활성제는, 활성물질의 성질과 제조되는 나노입자의 용도나 사용목적에 따라 크게 선택될 수 있다. 제조되는 나노입자가 수증분산되어 사용되는 것을 목적으로 경우, HLB값이 높은 기계면활성제가 선택되는 것이 바람직하고, 치내흡수율을 증가시키는 것을 목적으로 할 경우, HLB값이 비교적 낮은 기계면활성제가 선택되는 것이 바람직하다.

상기한 바와 같이, 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 투입하고, 필요에 따라 면활성제 또는 저급 알코올 또는 기계면활성제와 저급 알코올의 혼합물을 반응기에 투입한 다음, 서서히 열을 가하여 녹인다.

반응기 내의 온도가 올라감에 따라, 고체상 지질이 녹게 되고, 활성물질, 기계면활성제 등이 이에 용해된다. 온도는 균일한 용액을 형성하는 온도까지 올린다. 이 교반이 가능해지는 시점부터 교반을 행하는 것이, 혼합물 용액을 보다 균일하게 고. 또한 작업시간을 단축하는 데에 있어서 바람직하다. 교반이 가능한 시점은 활성물질, 기계면활성제 및 고체상 지질의 종류에 따라 달라지며, 이 분야에 종사하는 사람은 누구나 현장에서 그 시점을 선택할 수 있다.

또한, 본 발명의 다른 바람직한 구체예에 있어서는, 상기한 바와 같이, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 기계면활성제를 반응기에 투입하고 이를 균일하게 용융 혼합한 후에, 추가적으로 이를 급속히 냉각하여 고형화하고, 고형화된 혼합물을 분화하고, 얻어진 분말에 기계면활성제 및/또는 기계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이 수용액을 첨가하고 균일하게 혼합하고, 이를 상온에서 건조하므로써, 활성물질 및

2체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조한다. 상기에서 건조공정은 특별 어떤 방법으로 한정되는 것은 아니지만, 사용된 지질의 녹는점 이하의 온도에서 행되어야만 한다.

또한, 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 활성물질이 단백질 또는 당류와 같이 온도에 민감하거나 또는 수용성인 경우에는, 먼저 계면활성제 및 고체 지질을 반응기에 투입하고 이를 균일하게 용융 혼합하고, 이를 급속히 냉각하여 형화하고, 고형화된 혼합물을 분밀화한 후에, 얻어진 분말에 활성물질과 함께 계면 성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가하여 매우 균하게 혼합하고, 이를 상온에서 건조하므로써, 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조한다. 상기에서 건조공정은 특별한 어떤 방법으로 한정되는 것은 아니지만, 사용된 지질의 녹는점 이하의 온도에서 수행되어야만 한다.

급속 냉각에 의해서 고형화를 할 경우, 용융된 혼합물 용액을 10°C 이하로 급속 냉각하여 고형화하는 것이 바람직하다. 냉각이 천천히 행해진다면, 활성물질들 간 결정성장이 일어날 수 있으며, 이렇게 되면 활성물질의 나노입자를 달성하기가 어울 수도 있으며, 또한 생성된 입자의 분포가 넓어질 수가 있다.

급속 냉각에 의해 얻어진 고형물은 전통적인 분쇄방법, 즉 건식 분쇄 (dry milling)와 같은 방법으로 분쇄한다. 이때 분쇄된 입자의 크기가 미세할수록, 즉 입자의 표면적이 커질수록, 지질제거 공정과 같은 이후의 공정에서 유리하다. 분쇄된 입자의 크기는 100 마이크로미터 이내인 것이 바람직하지만, 이에 한정되지는 않는다

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 있어서는, 활성물질, 고체상 지질 및 선적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스(예를 들면, CO₂)를 더 투입하여 이입기상태 또는 초입기상태로 만들고, 그 다음에 가열하여 혼물을 녹이므로써 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조한

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 있어서는, 활성물질, 고체상 지질 및 선적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압 이상의 압력으로 가압하여 용융한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하므로써 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조한다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 있어서는, 활성물질, 고체상 지질 및 선적으로 계면활성제를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압 이상의 압력으로 가압한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하여 분말화 이후에, 이 분말화된 혼합물에 계면활성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 E는 이의 수용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이를 상온에서 건조하므로써 활성질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조한다. 상기에서 건조공정 특별한 어떤 방법으로 한정되는 것은 아니지만, 사용된 지질의 녹는점 이하의 온에서 수행되어야만 한다.

본 발명의 (1) 단계에서, 초임계 유체를 이용하는 경우, 혼합물이 모두 녹고 균하게 혼합되면, 초임계유체 가스(예를 들면, CO₂)를 서서히 반응기에 투입하여 초계유체가 되는 압력(초임계압력: CO₂의 경우, 70기압) 이상으로 가압한다. 이 때의 1기압 내의 압력은 반응기의 크기와 혼합물의 양에 따라서 결정되지만, 일반적으로

-200기압인 것이 바람직하다. 이 때의 온도는, 교반이 원활하게 유지될 수 있도록 혼합용액이 충분한 유동성을 가질 수 있는 온도이면 된다.

반응기 내의 압력이 상승하여, 초임계유체 가스가 초임계유체로 되는 압력에 이면, 그 상태에서 10분 이상 더 교반하여 초임계유체가 충분히 혼합용액에 스며 게 하는 것이 바람직하다.

추가 교반이 완료되면, 서서히 초임계유체 가스를 더 투입하면서 배출구를 최대 열어, 대기압의 다른 반응기 내로 분사한다. 이 때, 초임계유체가 순간적으로 기함에 따라 주위의 온도를 급격히 냉각시키고, 이로 인해 혼합용액이 순간적으로 1형화되게 된다. 이렇게 순간적으로 혼합용액이 고형화됨에 따라, 결정성장에 요한 에너지 및 시간을 가질 수 없게 되어, 활성물질, 계면활성제 등의 용질과 고상지질이, 매우 미세한 입자로 매우 균일하게 혼합된 상태의 고형물을 얻을 수 있다. 이렇게 하여 얻어진 고형물 내에는, 입자의 크기가 나노수준의 크기로 매우 미세한 활성물질의 입자가 균일하게 분산되어 존재하게 된다. 게다가, 계면활성제 역시 우 균일하게 활성물질과 혼합되어 있기 때문에, 최종 생산된 미세입자의 분산성 및 정성이 월등하게 향상된다.

본 발명은, 상기 고형물 내에 존재하는 활성물질의 입자를 미세하게 하고 균일하게 하는 것에 그 특징이 있으므로, 이후의 작업성에 지장을 주지 않는 범위 내에서면, 고형물 자체의 입자크기를 특별하게 조절할 필요가 없다. 따라서, 대기압으로 사되어 생성되는 고형물 자체의 입자크기를 조절하기 위해 분사노즐의 직경을 작게거나 분사 속도를 조절할 필요가 없으므로, 분사노즐의 변형 또는 막힘을 염려할 필요가 없다.

대기압으로의 분사시에는, 분사되어 나오는 유체가 보다 미세한 분말 형태로 고화되도록, 대기압 상태의 다른 반응기 내부에 원추형의 받침판을 분사출구에서 일거리를 두고 설치하는 것이 바람직하다. 이는, 고형물이 보다 작은 분말로 생성될 듯, 다음단계에서 고체상 지질을 초임계유체로 보다 용이하게 제거할 수 있기 때문이다.

본 발명의 바람직한 구체예에 있어서는, 초임계유체를 이용하거나 또는 분쇄기 이용하여 얻어진 혼합분말에, 필요에 따라 계면활성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이의 수용액을, 또는 활성물질이 단백질 또는 다당류와 같이 온도 민감하거나 또는 수용성일 경우에는, 활성물질과 함께 계면활성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가할 수 있고, 결과 혼합물은 일반적 혼합기들 이용하여 매우 균일하게 혼합될 수 있다. 이 때, 계면활성제 이외의 응집방지제는, 필요에 따라, 활성물질 1중량부에 대하여 0.001~10중량부를 첨가한다. 용액을 첨가하는 경우, 사용된 물의 양, 계면활성제 및 응집방지제의 종류에 따라 조된 혼합물의 성상은 다양하게 되나, 일반적으로 첨가된 물의 양이 사용된 지질의 30%(w/w) 이내이면, 쉽게 분말상이 형성된다. 첨가되는 물의 양은, 첨가할 수용 원료물질들을 충분히 분산시킬 수 있는 양이 되면 측하므로, 특별히 한정되지는 않는다. 만약 물을 지질의 40%(w/w) 이상으로 사용한다면 혼합물은 죽상 반죽(dough paste)의 상태가 되며, 이 때는 상온에서 다양한 전통적인 방법에 의해 쉽게 수분 조제할 수 있다. 건조공정은 특별한 어떤 방법으로 한정하는 것은 아니지만, 사용 지질의 녹는점 이하의 온도에서 수행되어야만 한다. 또한 사용된 분말의 입자가 세할수록 전통적인 감압건조공정에 의해서 쉽게 수분을 제거할 수 있음은, 당분야

종사하는 사람이라면 쉽게 알 수 있다. 수분 제거 후 지질대비 잔존수분의 함량은
• 미만인 것이 바람직하다.

본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 (2) 단계에서는, 초임계유체를 이
하여, 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물로부터 고체상 지질
제거한다. 이를 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

상기 (1) 단계를 포함하는 이전 단계에서 얻어진 혼합물이 들어있는 반응기의
도를, 그 혼합물 내에 존재하는 고체상 지질의 녹는점 이하의 온도, 바람직하게는
-40°C로 유지하면서, 반응기에 초임계유체 가스를 투입하여 70~400기압으로 가압한
 다음, 이 기압 하에서, 이산화탄소 투입밸브와 배출밸브를 조절하여 반응기의 압력을
 일정하게 유지하면서 서서히 초임계유체 가스를 배출하면, 고체상 지질이 초임계
 유체 가스와 함께 배출되므로써 제거되게 된다. 이 때, 반응기 내부의 온도가 너무
 으면, 고체상 지질이 녹게 되고, 이에 따라 혼합물 내에 균일하게 분포되어 있던
 성물질, 계면활성제 및 응집방지제 등이 결정성장을 하게 되어, 결국 균일한 나노
 준의 미세입자를 얻을 수 없게 된다. 따라서, 반응기의 온도는, 혼합물 내에 존재
 하는 고체상 지질의 녹는점 이하의 온도로 유지하는 것이 바람직하며, 작업성을 고려
 경우, 20~40°C로 유지하는 것이 보다 바람직하다.

또한, 고체상 지질을 초임계유체로 제거하는데 소요되는 시간은 사용된 고체상
 질의 종류 및 양에 크게 좌우되며, 보다 높은 순도의 활성물질 입자를 얻기 위해서
 . 가능한한 충분한 시간 동안 고체상 지질을 제거하여 잔존 고체상 지질의 양을 최
 화시키는 것이 바람직하다. 본 발명에서 바람직하게 사용되는 고체상 지질들은 인
 에 무해하므로, 그 잔존량을 특정범위로 한정할 필요는 없지만, 얻어지는 활성물질

순도를 고려해 볼 때, 전체 무게의 10중량% 미만이 잔존하도록 하는 것이 바람직하
다. 물론, 모노-, 디- 또는 트리-글리세라이드 계통의 화합물과 같이 계면활성제로도
활용되는 고체상 지질을 사용한 경우에는, 그 잔존량이 10%를 넘어도 무방하다고 할
수 있다.

상기와 같이 하여 혼합물로부터 제거된 고체상 지질은 별도의 반응기에 수거하
다음 생산공정에서 계속 사용할 수 있다.

이하 실시예들을 통하여 본 발명을 상세히 설명하나, 이에 의해 본 발명이 한정
되는 것은 아니다.

실시예 1

활성물질로서 케토코나졸 (ketoconazole) 2g, 고체상 지질로서 세틸알콜 (cetyl
alcohol) 18g을 80mI 용량의 내압 반응기에 투입하고, 서서히 가열하여 반응기 내의
온도가 70°C에 이르렀을 때 교반을 시작하였다. 가열을 계속하여 반응기 내의 온도가
70°C에 이르자 투명한 액체상의 군일한 용액이 되었다.

다음으로, 초임계유체 투입밸브를 열어 초임계유체 가스로서 이산화탄소 기체를
투입하여 반응기 내의 압력을 높였다. 이산화탄소 기체를 계속 투입하여, 반응기 내
압력을 이산화탄소의 초임계압력 이상인 120기압에 이르게 한 후, 초임계유체 투
입밸브를 닫고, 20분 동안 추가로 교반을 실시하였다. 추가 교반을 끝내고, 다시 초
임계유체 투입밸브를 열어 서서히 이산화탄소 기체를 투입하면서, 대기압 상태로 있
던 회수 반응기와 연결된 분사밸브를 일시에 열어, 혼합물 용액을 회수 반응기로 완
전히 분사했다. 이 때, 회수 반응기를 대기압 상태를 유지하기 위해 회수 반응기에

치되어 있는 배기밸브를 완전히 열어 두었다. 또한, 분사되어 나오는 용액이 보다 세한 분말로 형성될 수 있도록, 회수 반응기의 내부에는 분사노즐 전면에 원추형이 설치되어 있었다. 용액의 분사가 완료된 후에도, 10분 동안 이산화탄소 기체를 흘려 보낸 다음, 초임계유체 투입밸브 및 분사밸브를 닫았다.

다음으로, 분사된 고형물 분말이 존재하는 회수 반응기 내에 이산화탄소 기체를 입하여 반응기 내의 압력을 약 150기압으로 만든 후, 이산화탄소 기체는 계속 투입하면서 회수 반응기의 배기밸브를 조절하여 회수 반응기 내의 압력을 100기압 이상의 저력으로 일정하게 유지하면서, 초임계유체 가스를 이용하여 고체상 지질로서 사용 세틸알콜 (cetyl alcohol)을 8시간 동안 추출함으로써, 고체상 지질이 제거된 고형 분말의 미세입자 1.8g을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석 (Mastersizer Microplus)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 1에 나타났다.

실시예 2

세틸알콜 30g과 케토코나졸 2g을 250m1 비이커에 넣고 80°C로 가열하여 이를 혼물이 완전히 용융하여 투명한 액체가 될 때까지 교반하였다. 혼합물을이 완전히 녹 다음 균일하게 혼합되게 하기위해 10분 정도 더 교반하고, 이 용융물을 10°C 이하 냉각된 스테인레스 판에 부어 신속하게 굳히므로써 활성물질이 지질에 미세입자로 일하게 분포한 고형물을 제조하였다. 이 고형물에 응집방지제로서 수크로스 -(+)-Sucrose 2g을 넣고 가정용 분쇄기를 이용하여 미세분말로 분쇄하여 지질분말 얻었다. 이 지질분말 5.5g을 내압반응기에 넣고, 실시예 1과 같은 방법으로 고체 지질로 사용된 세틸알콜을 제거하여, 케토코나졸과 수크로스의 혼합분말 0.6g을

었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Mastersizer Microplus)

이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

실시예 3

고체상 지질로서 세틸알콜 20g과 케토코나졸 1g을 250m1 비이커에 넣고 80°C로 열하여 이들 혼합물이 완전히 용융하여 투명한 액체가 될 때까지 교반하였다. 혼합들이 완전히 녹은 다음, 균일하게 혼합되게 하기 위해 10분 정도 더 교반하고, 이 용물을 10°C 이하로 냉각된 스테인레스 판에 부어 신속하게 굳히므로써, 활성물질 지질에 미세입자로 균일하게 분포한 고형물을 제조하였다. 이 고형물을 가정용 분기들 이용하여 약 100 μ m 크기의 지질분말로 분쇄하고, 응집방지제로서 수크로스 1g 물 5m1에 녹인 용액을 이 분말에 첨가하고, 이 분말과 수크로스 용액이 균일하게 합되도록 주걱으로 잘 저어주어 수크로스가 첨가된 지질분말을 얻었다. 이 혼합물 물의 함량이 적기 때문에, 쉽게 분말의 형태가 되었다. 이 수크로스가 첨가된 지질분말 13.5g을 내압반응기에 넣고, 실시예 1과 같은 방법으로 고체상 지질로 사용된 세틸알콜을 제거하여, 케토코나졸과 수크로스의 혼합분말 0.9g을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Mastersizer Microplus)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

실시예 4

응집방지제로서 수크로스 2g을 물 5m1에 녹인 용액을 케토코나졸과 세틸알콜 (각 1g 및 20g)로 이루어진 지질분말 21g에 첨가하는 것을 제외하고는, 실시예 3과 같은 방법으로 수크로스가 첨가된 지질분말을 제조하였다. 이 지질분말 10.4g을 내압반

기에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 고체상 지질로 사용된 세틸알콜을 제거하여, 토크나졸과 수크로스의 혼합분말 1.0g을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Mastersizer Microplus)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과 표 1에 나타내었다.

실시예 5

응집방지제로 수크로스 1g을 물 8m1에 녹인 용액을 케토코나졸과 세틸알콜(각각 8 및 20g)로 이루어진 지질분말 21g에 첨가하는 것을 제외하고는, 실시에 3과 같은 방법으로 수크로스가 첨가된 지질분말을 제조하였다. 이 지질분말 10.0g을 내압반응에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 고체상 용매로 사용된 세틸알콜을 제거하여, 둘성이 우수한 케토코나졸과 수크로스의 혼합분말 0.4g을 얻었다. 이 혼합분말은, 증기 내부에 상당한 양이 흡착되어 있었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 도분석기 (Mastersizer Microplus)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

【표 1】 실시예 1-5에서 제조된 최종 분말의 평균입자크기 (μm)

평균입자크기	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
	10.41	1.79	1.02	1.04	1.10

실시예 6

계면활성제로서 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone K 30) 0.1g과 계면활성이외의 응집방지제로서 수크로스 1g을 물 8m1에 녹인 용액을, 케토코나졸과 세틸알콜(각각 1g 및 20g)로 이루어진 지질분말 21g에 첨가하는 것을 제외하고는, 실시에 3과 같은 방법으로 폴리비닐피롤리돈 및 수크로스가 첨가된 지질분말을 제조하였다.

지질분말 10.0g을 내압반응기에 넣고, 실시예 1과 같은 방법으로 고체상 지질로 용된 세틸알콜을 제거하여, 흐름성이 우수한 케토코나졸, 수크로스 그리고 폴리비닐피롤리돈의 혼합분말 0.64g을 얻었다. 이 혼합분말은, 반응기 내부에 상당한 양이 착되어 있었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S) 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 7

폴리비닐피롤리돈 0.1g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여 케토코나졸과 폴리비닐피롤리돈이 균일하게 미세입자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응집방지제로 수크로스 1g을 물 8m1에 녹인 용액을 첨가한 것을 제외하고는, 시예 3과 같은 방법으로 수크로스가 첨가된 지질분말을 제조하였다. 이 지질분말 0.0g을 내압반응기에 넣고, 실시예 1과 같은 방법으로 고체상 지질로 사용된 세틸알콜을 제거하여, 흐름성이 우수한 케토코나졸, 수크로스 및 폴리비닐피롤리돈의 혼합분말 0.62g을 얻었다. 이 혼합분말은, 반응기 내부에 상당한 양이 흡착되어 있었다. 이 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 8

폴리비닐피롤리돈 0.1g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여, 실시예 3과 같은 방법으로 케토코나졸과 폴리비닐피롤리돈이 균일하게 미세입자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응집방지제로 수크로스 1g을 물 14m1에 녹인 용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을 진공건조기를 이용하여 수분 함량이 지

대비 5% (w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 지질분말 9g을 내압반응기 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여, 0.8g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 중류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba 910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시에 9

응집방지제로 수크로스 2g을 물 14ml에 녹인 용액을 폴리비닐피클리돈 0.1g과 토크나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여 제조한 지질분말에 첨가한 것을 제외하고, 실시에 8과 같은 방법으로 수크로스가 첨가된 지질분말을 제조하였으며, 이 지질 말 9g으로부터 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여, 1.1g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 중류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시에 10

응집방지제로 자일리톨 (xylitol) 1g을 물 14ml에 녹인 용액을, 폴리비닐피클리 0.1g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여 제조한 지질분말에 첨가한 것 제외하고는, 실시에 8과 같은 방법으로 자일리톨이 첨가된 지질분말을 제조하였으, 이 지질분말 9g으로부터 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 0.8g의 흐름 이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 중류수에 분산시켜, 입도분 기 (Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 타내었다.

실시에 11

증집방지제로 자일리든 1g과, 추가적인 계면활성제로 소듐 디옥틸 슬포숙시네이(Sodium Diethyl Sulfosuccinate, DOSS) 0.08g 및 소듐 도데실설파이트(Sodium decylsulfate, SLS) 0.008g를 물 14ml에 녹인 용액을, 폴리비닐피롤리돈 0.1g과 케코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여 제조한 지질분말에 첨가한 것을 외하고는, 실시에 8과 같은 방법으로 자일리든, DOSS 및 SLS가 첨가된 지질분말을 조하였으며, 이 지질분말 10g으로부터 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 9g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산켜, 입도분석기(Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2 나타내었다.

실시에 12

폴리비닐피롤리돈 0.25g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여 실시에 2 같은 방법으로 케토코나졸과 폴리비닐피롤리돈이 지질에 균일하게 미세입자로 분된 분말을 제조하고, 이 분말에 증집방지제로 자일리든 1g을 물 14ml에 녹인 용액 분말에 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을 진공건조기를 이용하여 수분을 질대비 5%이하로 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 9g을 내압반응기에 넣고, 실시에 4 같은 방법으로 지질을 제거하여 0.88g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기(Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시에 13

폴리비닐피롤리돈 0.25g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여, 실시에 4 같은 방법으로 케토코나졸과 폴리비닐피롤리돈이 균일하게 미세입자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응집방지제로 수크로스 1g을 물 14m1에 녹인 용액 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을, 진공건조기를 이용하여 수분함량이 지대비 5% (w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 9g을 내압반응기에 고, 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 0.87g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S) 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 14

응집방지제로 자일리를 1g과, 추가적인 계면활성제로 DOSS 0.2g 및 SLS 0.004g 물 14m1에 녹인 용액을, 폴리비닐피롤리돈 0.25g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g 함께 녹여 제조한 지질분말에 첨가한 것을 제외하고는, 실시에 12와 같은 방법으로 자일리를, DOSS 및 SLS가 첨가된 지질분말을 제조하였으며, 이 폴리비닐피롤리돈 자일리들이 첨가된 지질분말 9.06g으로부터 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 0.96g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 15

수크로스 지방산 에스테르 (Sucrose Fatty Acid Ester) 0.13g과 케토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여, 실시에 2와 같은 방법으로 케토코나졸과 수크로스 지방산 에스테르가 균일하게 미세입자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응

방지제로 수크로스 1g을 물 9ml에 녹인 용액을 첨가하는 것을 제외하고는, 실시에 4 같은 방법으로 수크로스가 첨가된 지질분말을 제조하였다. 이 지질분말 9.0g을 입반응기에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 고체상 지질로 사용된 세틸알콜을 제하여, 흐름성이 우수한 수크로스 지방산 에스테르, 수크로스 및 캐토코나졸의 혼합말 1.18g을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba 910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 16

수크로스 지방산 에스테르 0.25g과 캐토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여. 시예 2와 같은 방법으로 캐토코나졸 및 수크로스 지방산 에스테르가 균일하게 미세자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응집방지제로 수크로스 1g을 물 9ml에 녹인 용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을, 진공건조기를 이용하 수분함량이 지질대비 5% (w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 10g 내입반응기에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 지침을 제거하여 흐름성이 우수한 혼합분말 0.89g을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba 910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 17

수크로스 지방산 에스테르 0.25g과 캐토코나졸 1g을 세틸알콜 20g과 함께 녹여. 시예 2와 같은 방법으로 캐토코나졸과 수크로스 지방산 에스테르가 균일하게 미세자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응집방지제로 자일리를 1g을 물 9ml에 녹인 용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을, 진공건조기를 이용하 수분함량이 지질대비 5% (w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 10g

내압반응기에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 흐름성이 우수한 혼합분말 0.87g을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba 910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시에 18

폴리비닐피롤리돈 0.25g과 로바스타틴 (Lovastatin) 1g을 세틸알콜 20g과 함께 여, 실시에 2와 같은 방법으로 로바스타틴과 폴리비닐피롤리돈이 균일하게 미세입로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 지질분말에 응집방지제로 자일리를 1g을 물 14ml에 녹인 용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을, 진공건조기를 이용하 수분함량이 지질대비 5%(w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 10g 내압반응기에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 0.85g의 흐름성이 우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시에 19

폴리비닐피롤리돈 0.25g과 파클리 턱셀 (Paclitaxel) 1g을 세틸알콜 20g과 함께 여, 실시에 2와 같은 방법으로 파클리 턱셀과 폴리비닐피롤리돈이 균일하게 미세입로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 분말에 응집방지제로 자일리를 1g을 물 14ml에 녹인 용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을, 진공건조기를 이용하여 수 함량이 지질대비 5%(w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 10g을 내반응기에 넣고, 실시에 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 1.02g의 흐름성이 매우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 증류수에 분산시켜, 입도분석기 (Horiba LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

실시예 20

폴리비닐피들리돈 0.25g과 이트라코나졸 (itraconazole) 1g을 세틸알콜 20g과 함께 혼합하여, 실시예 2와 같은 방법으로 이트라코나졸과 폴리비닐피들리돈이 균일하게 미입자로 분산된 지질분말을 제조하고, 이 분말에 응집방지제로 자일리든 1g을 물에 녹인 용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고, 이 혼합물을, 진공건조기를 이용하여 수분함량이 지질대비 5% (w/w) 이하로 되도록 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말 10g을 내압반응기에 넣고, 실시예 1과 같은 방법으로 지질을 제거하여 1.05g의 흐름성이 우 우수한 혼합분말을 얻었다. 얻어진 혼합분말을 중류수에 분산시켜, 입도분석기 (ribia LA910S)를 이용하여 입도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2] 실시예 6-21에서 제조된 최종 분말의 입도분포 (μm)

질지예	050	070	090	평균
6	0.4796	0.6785	1.0873	0.5941
7	0.4578	0.6346	1.1100	0.7205
8	0.4787	0.6983	1.4772	0.9289
9	0.5114	0.7515	1.3731	0.7695
10	0.5045	0.7341	1.3185	0.7565
11	0.5966	0.8978	1.4914	0.8793
12	0.4528	0.6064	1.0082	0.6542
13	0.4630	0.6223	1.0392	0.6603
14	0.5061	0.6921	1.0850	0.6191
15	0.5243	0.7500	1.2812	0.9024
16	0.5278	0.8728	1.6520	0.8335
17	0.5702	0.8982	1.5235	0.7759
18	0.4452	0.6164	1.0012	0.5954
19	0.4764	0.6074	1.0068	0.6052
20	0.5164	0.6257	1.1200	0.7021

발명의 효과)

본 발명에 따르면, 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물로 부
조입계유체를 이용하여 고체상 지질을 제거하므로써, 나노입자 수준의 또는 비결
질의 활성물질 미세입자를 제조할 수 있으며, 본 발명에 따라 제조된 나노입자는
분산성, 흡수성, 생리적 활성 등이 매우 우수하여 의약품, 기능성 식품, 일반 식
화장품 등에 사용되기에 적합하다.

특허청구범위】

【구항 1】

(1) 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물을 제조하는 단계
(2) 상기 활성물질 및 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물에 초임계유체
스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 초임계유체 가스와 함께 상기
체상 지질을 배출하므로써, 상기 혼합물로부터 상기 고체상 지질을 제거하는 단계
포함하는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조
법.

【구항 2】

제1항에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활
제를 반응기에 투입하고, 이를 균일하게 용융 혼합하는 단계인 것을 특징으로 하는
활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

【구항 3】

제1항에 있어서, 상기 (1)단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활
제를 반응기에 투입하고, 이를 균일하게 용융 혼합하고; 이를 급속히 냉각하여 고
화하고; 고형화된 혼합물을 분말화하고; 얻어진 분말에 계면활성제 및/또는 계면활
제 이외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고; 이를 상온
서 건조하는 단계인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입
자 제조방법.

부구항 4]

제1항에 있어서, 상기 (1) 단계는, 계면활성제 및 고체상 지질을 반응기에 투입하고, 이를 균일하게 용융 혼합하고; 이를 급속히 냉각하여 고형화하고; 고형화된 혼물을 분말화하고; 얻어진 분말에, 활성물질과 함께 계면활성제 및/또는 계면활성제 외의 응집방지제 또는 이의 수용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고; 이를 상온에서 조하는 단계인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

부구항 5]

제1항에 있어서, 상기 (1) 단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활체를 반응기에 투입하고, 초임계유체 가스를 더 투입하여 아임계상태 또는 초임계태로 만들고, 그 다음에 가열하여 혼합물을 용융하며 혼합하는 단계인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

부구항 6]

제1항에 있어서, 상기 (1) 단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활체를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압하여 용융한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하는 단계인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

부구항 7]

제1항에 있어서, 상기 (1) 단계는, 활성물질, 고체상 지질 및 선택적으로 계면활체를 반응기에 투입하고, 여기에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력

로 가압하여 용융한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하여 분밀화하고:
분밀화된 혼합물에 계면활성제 및/또는 계면활성제 이외의 응집방지제 또는 이의
용액을 첨가하여 균일하게 혼합하고: 이를 상온에서 건조하는 단계인 것을 특징으
하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

■구항 8]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성물질은 생리활성을 나타내
유기화합물, 유기금속 화합물, 천연 추출물, 단백질, 또는 다당류인 것을 특징으
하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

■구항 9]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체상 지질은 30°C 이하의 온
에서 고체상을 유지하고, 녹는점이 40-150°C인 지질인 것을 특징으로 하는 활성물
의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

■구항 10]

제9항에 있어서, 상기 고체상 지질은 탄소수 10-22의 포화 지방산 및 그 에스테
화합물 및 그 알코올 화합물, 탄소수 10-22의 포화지방산기를 갖는 모노- 또는
-글리세라이드 화합물, 탄소수 16 이상의 탄화수소 및 탄소수 10-22의 트리글리세
이드 화합물의 지방산 환원 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘
상의 화합물의 혼합물인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질
자 제조방법.

영구항 11]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (1) 단계에서 제조되는 혼합물
 . 합성 계면활성제, 천연 계면활성제, 지질, 고분자, 단당류, 다당류, 식이섬유,
 류 및 단백질로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 하나 이상 더 포함하는 것을
 정으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

영구항 12]

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는, 합성 계면활성
 . 천연 계면활성제, 지질 및 고분자로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되는 것
 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

영구항 13]

제3항, 제4항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제 이외의 응집
 지제는 단당류, 다당류, 식이섬유, 검류 및 단백질로 이루어진 군으로부터 하나 이
 선택되는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방

영구항 14]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (1) 단계에서 공용매를 더 사
 하는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

영구항 15]

제14항에 있어서, 상기 공용매는 탄소수 2-6의 알코올인 것을 특징으로 하는 활
 물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

영구항 16]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (2) 단계에서 반응기 내의 온도는, 상기 (1) 단계에서 일어진 혼합물 내에 포함되는 고체상 지질의 녹는점 이하의 도인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

영구항 17]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (2) 단계에서 반응기 내의 온도는 20-40°C인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

영구항 18]

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (2) 단계에서, 상기 활성물질 고체상 지질을 포함하여 이루어지는 혼합물에 초입계유체 가스를 넣어 70-400기압에서 상기 고체상 지질을 제거하는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002914

International filing date: 11 November 2004 (11.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR

Number: 10-2004-0090832

Filing date: 09 November 2004 (09.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2005 (14.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse